

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/28559 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/4439, 愛知県一宮市今伊勢町本神戸字高野池42 グラン
47/32, 47/02, C07D 401/12 デー ジJUN403 Aichi (JP). 横山 誠 (YOKOYAMA, Makoto) [JP/JP]; 〒491-0057 愛知県一宮市今伊勢町
(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07285 宮後字郷中395 サクセス21-3C Aichi (JP). 青木 茂
(22) 国際出願日: 2000 年 10 月 19 日 (19.10.2000) (AOKI, Shigeru) [JP/JP]; 〒501-6027 岐阜県羽島郡川島
(25) 国際出願の言語: 日本語 町緑町2-15 Gifu (JP). 河村政男 (KAWAMURA, Masao)
(26) 国際公開の言語: 日本語 [JP/JP]; 〒367-0063 埼玉県本庄市下野堂67-13 Saitama
(30) 優先権データ: (74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒
特願平 11/298063 103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長
1999 年 10 月 20 日 (20.10.1999) JP ビル6階 Tokyo (JP).
(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO,
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ NZ, RU, SG, US.
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP). DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(72) 発明者; および 添付公開書類:
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鶴飼宏治 (UKAI, ー 国際調査報告書
Koji) [JP/JP]; 〒500-8384 岐阜県岐阜市藪田南3-3-1
Gifu (JP). 藤岡 賢 (FUJIOKA, Satoshi) [JP/JP]; 〒491-
0051 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39-1-204 Aichi
(JP). 水野 満 (MIZUNO, Mitsuru) [JP/JP]; 〒491-0053
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR STABILIZING BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール系化合物安定化方法

(57) Abstract: The invention provides a method for stabilizing peroral solid preparations containing benzimidazole compounds or physiologically acceptable salts thereof. Specifically, a method for stabilizing benzimidazole compounds or physiologically acceptable salts thereof, characterized by blending the compounds or the salts with (1) crospovidone and, if necessary, (2) sodium hydroxide and/or potassium hydroxide.

(57) 要約:

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する内服用固形製剤の安定化方法を提供する。すなわち、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスポビドン、又は、クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法を提供する。

明細書

ベンズイミダゾール系化合物安定化方法

技術分野

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する内服用固形製剤の安定化方法に関する。

従来技術

ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び／又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-258320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含む核部分にアルカリ化合物を配合し、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、又は重合体で水溶性のフィルム形成化合物等により被覆しさらに腸溶性皮膜で被覆する経口医薬製剤が開示されている。

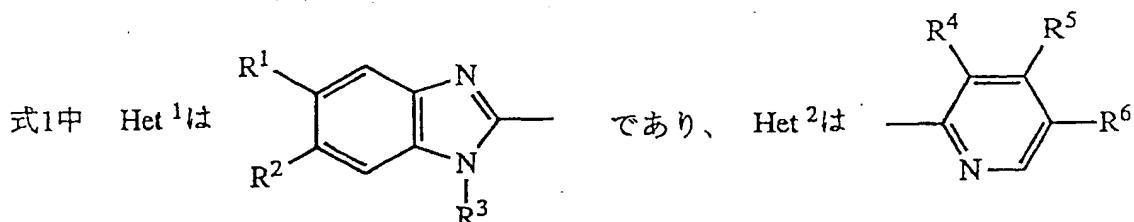
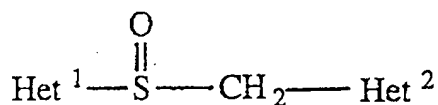
しかしながら、上記技術によっても製剤における安定性は充分ではなく、更なる改善が求められている。すなわち本発明は、ベンズイミダゾール系化合物を含有する内服用固形製剤をより一層安定化する方法、特に着色変化の防止方法の提供を目的とするものである。

発明の開示

本発明は、下記構造式（式1）で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドンを配合することを特徴とする

ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

式 1



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

さらに、本発明は式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

また、本発明は式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドン又は、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

また、本発明は、上記式 1 で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドンを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化を防ぐ方法を提供する。

本発明において、核とは、錠剤、顆粒剤などを意味する。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化

合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ちに分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む核に腸溶性の物質を被覆した製剤とする必要があるのである。

本発明は、また、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドン又は、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法である。

腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさないことを意味する。

不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく具体的には、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

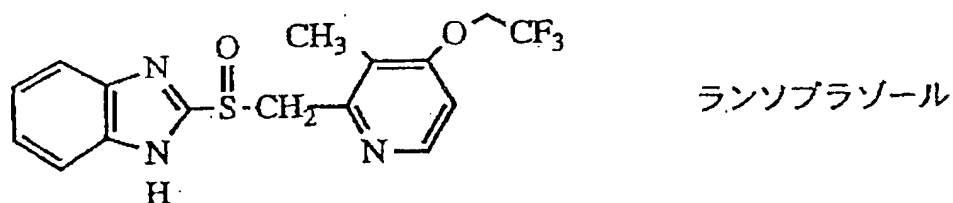
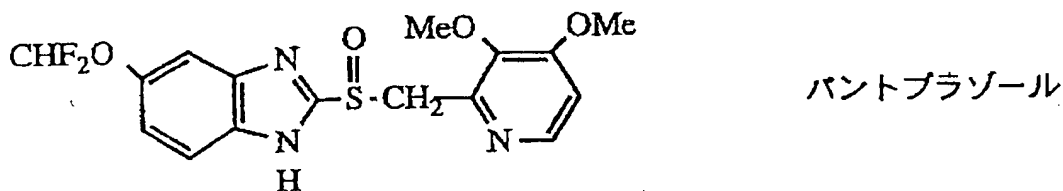
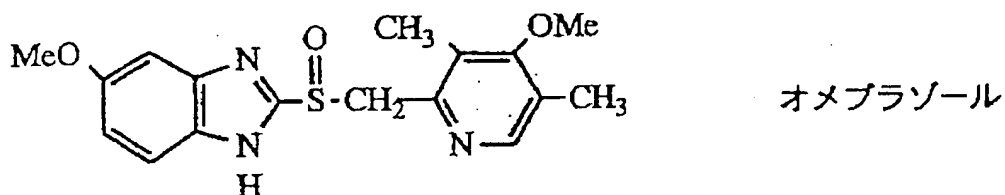
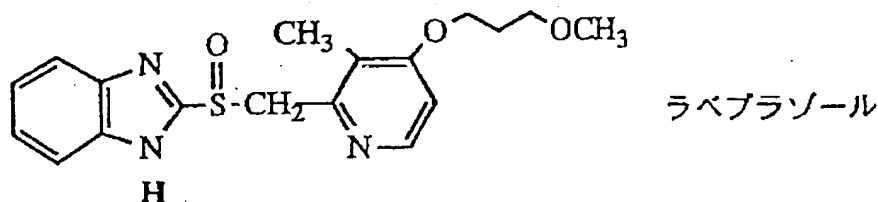
本発明に係る中間皮膜の組成は、特に、クロスポビドン又は1) クロスポビドンと2) ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はエチルセルロースの配合が望ましい。1) クロスポビドンと2) ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はエチルセルロースを配合した中間皮膜におけるヒドロキシプロピルセルロース及び/又はエチルセルロースの配合比率は、クロスポビドン1重量部に対して0.1～1重量部であることが望ましい。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールまたはそのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩

等を挙げることができる。さらに、本発明においては、式 1 で表されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾール又はそのナトリウム塩である場合に、特に優れた効果を示す。

各化合物の構造式を式 3 に示す。

式 3



以下、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭 5 2-6 2 2 7 5 号公報、特開昭 5 4-1 4 1 7 8 3 号公報、特開平 1-6 2 7 0 号公報等の開示される方法により製造することができる。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物とクロスボビドンとの配合比率

は、ベンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して 0.5 ～ 5 重量部であることが望ましい。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物を含有する組成物及び/又は製剤には、クロスポビドンの配合は必須であるが、それに加えて、さらに、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸ナトリウムのいずれかを単独で配合して用いることもできるし、またこれらを 2 種以上組み合わせて用いることもできる。

ベンズイミダゾール系化合物と水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸ナトリウムとの配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して 0.01 ～ 2 重量部であることが望ましい。

ベンズイミダゾール系化合物は、通常の添加剤を配合した組成物及び/又は製剤においては、加温・加湿保存条件下で極めて不安定であり、分解が促進される。その分解時には、不純物量の増加のみならず、特にベンズイミダゾール系化合物を配合した組成物及び/又は製剤の色の着色変化が大きく認められる。

本発明は、ベンズイミダゾール系化合物に、クロスポビドン又は 1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合した組成物及び/又は製剤において、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化の防止方法である。尚、製剤とは、例えば、ベンズイミダゾール系化合物に、クロスポビドン又は、1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤、中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤を意味する。

本発明に係るベンズイミダゾール系化合物の安定化方法は、ベンズイミダゾール系化合物の含量安定性の向上、生成不純物量の減少だけでなく、着色変化を抑制するという極めて顕著な効果を有する方法である。

本発明に係るベンズイミダゾール系化合物に、クロスポビドン又は、1) クロスポビドンと 2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる組成物を用いて製剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、

崩壊剤としてはクロスポビドンを用いることが望ましい。

また、一般に崩壊剤として用いられるクロスポビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、膨潤力を減少させる事ができることが知られている。微粉碎化及び/又は篩分けをした粒径の小さいクロスポビドンは、本発明においてはベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化及び/又は篩分けをしたクロスポビドンの平均粒径は、数 μm ～50 μm が望ましい。

したがって、本発明に係る組成物又は製剤において、クロスポビドンは、平均粒径が数 μm ～50 μm の粒径の小さい微粉クロスポビドンを使用することが好ましい。もちろん、微粉クロスポビドンと通常のクロスポビドンを併用してもよい。

本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。

即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物にクロスポビドン又は、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合して、賦形剤を加えて乾式又は湿式造粒を行い、必要に応じてクロスポビドン等の崩壊剤を加えて打錠し製することができる。もちろん、この方法に限定される訳ではない。

具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム10g、クロスポビドン20g、マンニトール42.7g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5gを混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解又は分散させた水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを徐々に加えて造粒し、乾燥後スピードミル（16メッシュ）にて整粒を行なう。これにステアリン酸マグネシウム0.8gを加えて混合後打錠してラベプラゾールナトリウム10mgを含有する1錠75mgの錠剤を得ることができる。

この錠剤に、流動層装置又はパンコーティング装置を用いてクロスポビドンを分散させたヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧して中間

皮膜を施し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーのエタノール溶液又は含水エタノール溶液を噴霧することにより中間皮膜を施した腸溶錠を製造することができる。

本発明によると、非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物を安定化する方法の提供が可能である。その効果例を以下に示す。

実験例

錠剤中のクロスボビドンの効果

下記に示す実施例 1 ～ 3 で得られたクロスボビドン添加量の異なる錠剤を、冷所及び 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）で各々 1 週間保存した。尚、対照例 1 として、クロスボビドンを含まない製剤を同時に 1 週間保存した。

保存した各製剤について、色差計（SE-200 型、日本電色工業（株））を用いて、冷所保存品の色座標（明度（L）、色相（a）、彩度（b））を対照にした時の 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）保存品の色座標の変化を色差（ ΔE ）で評価した。尚、色差（ ΔE ）が大きいほど、冷所保存品と比較して 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）保存品の着色変化が大きいことを意味する。表 1 に色差（ ΔE ）の値を実施例ごとに示した。

表 1

処方	対照例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ラベプラゾールナトリウム	20.0	20.0	20.0	20.0
マンニトール	125.4	105.4	85.4	65.4
クロスボビドン	-	20.0	40.0	60.0
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.6	1.6	1.6	1.6
(小計)	150.0	150.0	150.0	150.0
<hr/>				
製剤物性				
色差 (ΔE)	40.93	23.75	16.18	14.38

処方単位:mg

クロスボビドンの添加量の増加に依存して 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）保存品の色差（ ΔE ）が減少し製剤の着色変化が小さくなったことから、本発明におけるクロスボビドンがベンズイミダゾール系化合物又はその生理学

的に許容される塩の着色変化の防止に及ぼす効果は明らかである。

錠剤中の水酸化ナトリウム効果

下記に示す実施例2及び実施例4～5で得られた水酸化ナトリウム添加量の異なる錠剤を、冷所及び40℃相対湿度75%（開放条件下）で各々1週間保存した。また、対照例2として、炭酸ナトリウムを添加した製剤を同様に1週間保存した。

保存した各製剤について、冷所保存品の色座標を対照にした時の40℃相対湿度75%（開放条件下）保存品の色差（ ΔE ）を同様の手法により評価した。また、日本薬局方に従って、冷所及び40℃相対湿度75%（開放条件下）に保存した錠剤の崩壊試験を行なった。さらに、高速液体クロマトグラフィーを用いて40℃相対湿度75%（開放条件下）に保存された錠剤中のラベプラゾールの分解に基づく不純物量（%）を測定した。結果を表2に示した。

表2

処方	実施例2	実施例4	実施例5	対照例2
ラベプラゾールナトリウム	20.0	20.0	20.0	20.0
マンニトール	85.4	84.8	84.4	75.4
クロスポビドン	40.0	40.0	40.0	40.0
水酸化ナトリウム	—	0.6	1.0	—
無水炭酸ナトリウム	—	—	—	10.0
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグネシウム	1.6	1.6	1.6	1.6
(小計)	150.0	150.0	150.0	150.0
<hr/>				
製剤物性				
色差(ΔE)	16.18	17.45	17.88	17.27
崩壊時間(分)				
冷所保存品	5.8～6.2	3.6～4.1	3.7～4.0	7.3～8.1
40℃相対湿度75%保存品(開放下)	8.1～10.1	4.0～5.1	5.5～6.1	22.8～24.0
HPLC不純物量(%)				
40℃相対湿度75%保存品(開放下)	2.99	2.38	2.31	1.96

処方単位:mg

クロスポビドンを含有する40℃相対湿度75%（開放条件下）保存品の色差（ ΔE ）は、水酸化ナトリウムの添加量による大きな変化は認めなかったが、水酸化ナトリウムの添加量の増加に依存して40℃相対湿度75%（開放条件

下) 保存品のHPLC不純物量(%)が減少したことから、本発明における水酸化ナトリウムがベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化に及ぼす効果は明らかである。

また、炭酸ナトリウムの添加によっても40℃相対湿度75%(開放条件下)保存品において、色差(ΔE)及びHPLC不純物量(%)における安定化効果が認められた。

しかし、40℃相対湿度75%(開放条件下)保存品の崩壊時間に関しては、水酸化ナトリウム添加処方では冷所品と比較して変化がなかったのに対し、炭酸ナトリウム添加処方では崩壊時間の大幅な延長が認められた。

クロスボビドンと共に配合する添加剤の安定性効果としては、水酸化ナトリウム添加処方の方が、炭酸ナトリウム添加処方と比較して優れていることは明らかである。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

実施例1～3

配合するクロスボビドン量をベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して1重量部(実施例1)、2重量部(実施例2)、3重量部(実施例3)の3水準とり、錠剤を調製した。

即ち、ラベプラゾールナトリウム20gにクロスボビドン20～60g、マンニトール65.4～105.4g、ヒドロキシプロピルセルロース3gを各々加え混合しながら、エタノールを徐々に加え攪拌湿式造粒をした。顆粒を乾燥、整粒後にステアリン酸マグネシウム1.6gを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを20mg含む1錠150mgの錠剤を得た。各処方を表1に示した。

実施例4～5

配合する水酸化ナトリウム量をベンズイミダゾール系化合物1重量部に対し

て0.03重量部（実施例4）、0.05重量部（実施例5）の2水準をとり、錠剤を調製した。

即ち、ラベプラゾールナトリウム20gに水酸化ナトリウム0.6～1.0g、クロスポビドン40g、マンニトール84.4～84.8g、ヒドロキシプロピルセルロース3gを各々加え混合しながら、エタノールに溶解させた水酸化ナトリウム0.6～1.0gを徐々に加え攪拌湿式造粒をした。顆粒を乾燥、整粒後にステアリン酸マグネシウム1.6gを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを20mg含む1錠150mgの錠剤を得た。各処方を表2に示した。

実施例6

実施例5で得られた錠剤に、流動層造粒装置を用いてクロスポビドンとヒドロキシプロピルセルロースを含有するエタノール液をコーティングし、中間皮膜15mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク、酸化チタン、赤色三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜15mgが被覆されたラベプラゾールナトリウム20mg含む1錠180mgの腸溶錠を得た。

実施例6の錠剤をPTP包装（下面はアルミニウムシート使用）し、冷所及び40℃相対湿度75%（開放条件下）で1週間保存した結果、HPLC不純物量は、両保存条件下において差異はなく安定であった。

実施例7

実施例5の処方の半量を打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠75mgの錠剤を得た。この錠剤に、パンコーティング装置を用いてクロスポビドンとヒドロキシプロピルセルロースを含有するエタノール液をコーティングし、中間皮膜10mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液をパンコーティング装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜1

0 mg が被覆されたラベプラゾールナトリウム 10 mg 含む 1錠 95 mg の腸溶錠を得た。

実施例 7 の錠剤を P T P 包装し、冷所及び 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）で 1 週間保存した結果、H P L C 不純物量は、両保存条件下において差異はなく安定であった。

実施例 8

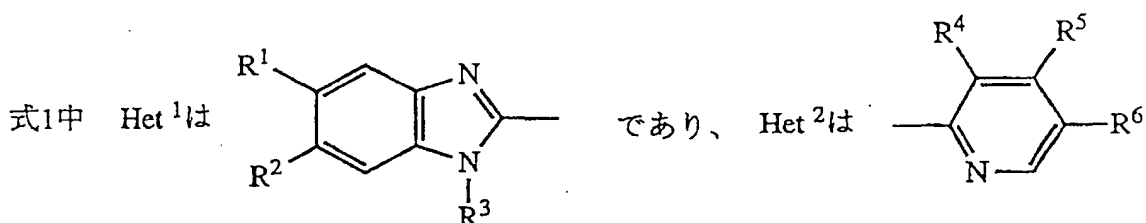
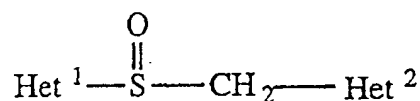
実施例 5 の処方量の半量を打錠してラベプラゾールナトリウムを 10 mg 含む 1錠 75 mg の錠剤を得た。この錠剤に、流動層造粒装置を用いてクロスボビドンとエチルセルロースを含有するエタノール液をコーティングし、中間皮膜 3 mg が層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク、酸化チタン及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜 10 mg が被覆されたラベプラゾールナトリウム 10 mg 含む 1錠 90 mg の腸溶錠を得た。

実施例 8 の錠剤を P T P 包装し、冷所及び 40℃ 相対湿度 75%（開放条件下）で 1 週間保存した結果、H P L C 不純物量は、両保存条件下において差異はなく安定であった。

請求の範囲

1. 下記構造式（式1）で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドン配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

式1



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。

2. 式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

3. 式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドン又は、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

4. 式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドン又は、1) クロスポビドンと2) 水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性

皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の安定化方法。

5. ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、クロスポビドンとの配合比率がベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩 1 重量部に対して 0.5 ～ 5 重量部である請求項 1 ～請求項 4 のいずれか 1 項に記載の安定化方法。

6. ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール又はその生理学的に許容される塩である請求項 1 ～請求項 5 のいずれか 1 項に記載の安定化方法。

7. 安定化方法が、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化の防止方法である請求項 1 ～請求項 6 のいずれか 1 項に記載の安定化方法。

8. 請求項 1 に定義したベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、クロスポビドンを配合することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の着色変化を防ぐ方法。